

Aus der Veterinär-chirurgischen Klinik
der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. P.F. Suter)

DIE SELEKTIVE HYPOPHYSEKTOMIE
BEIM GÖTTINGER MINIATURSCHWEIN

Beschreibung eines neuentwickelten Zugangs
sowie einer eigenen Methode
der HVL-Abrasion

HABILITATIONSSCHRIFT
zur Erlangung der Venia Legendi
an der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

MAX BECKER
Dr. med. vet.

Zürich, im April 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Veterinär-chirurgischen Klinik
der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. P.F. Suter)

DIE SELEKTIVE HYPOPHYSEKTOMIE
BEIM GÖTTINGER MINIATURSCHWEIN

Beschreibung eines neuentwickelten Zugangs
sowie einer eigenen Methode
der HVL-Abrasion

HABILITATIONSSCHRIFT
zur Erlangung der Venia Legendi
an der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

MAX BECKER
Dr. med. vet.

Zürich, im April 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	7
2. LITERATURUEBERSICHT	9
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	10
3.1. Die topographische Anatomie der Hypophyse beim Göttinger Miniaturschwein	10
3.2. Untersuchungen in Bezug auf den chirurgischen Zugang	14
3.3. Eigene Methode (parietaler Zugang)	17
3.3.1. Präoperative Massnahmen	17
3.3.2. Anaesthesie	18
3.3.3. Durchführung des Eingriffs	21
3.3.4. Haltung, Ueberwachung, Blutentnahme	31
3.3.5. Postoperative Kontrolluntersuchungen	32
4. ERGEBNISSE	33
4.1. Klinische Beobachtungen	33
4.2. Blutwerte	33
4.2.1. Blutbild	33
4.2.2. Blutglukose	36
4.2.3. Serumcortisol	36
4.2.4. Serumthyroxin (T ₄)	36
4.2.5. Serumtestosteron	39
4.2.6. Serumelektrolyte	39
4.3. Messungen	39
4.3.1. Körpergewicht, Rückenspeckdicke	39
4.3.2. Veränderung der Hodenlänge	40
4.3.3. Veränderung der Fesselbeinlänge	40
4.3.4. Polychrome Fluoreszenzmarkierung des Knochenanbaus	41

4.4.	Sektionsergebnisse	43
4.4.1.	Pathologisch-anatomische Befund	43
4.4.2.	Pathohistologische Befunde	43
5.	DISKUSSION	44
5.1.	Operatives Vorgehen	44
5.2.	Postoperative Befunde	46
5.3.	Schlussfolgerungen	48
6.	ZUSAMMENFASSUNG	49
7.	LITERATURVERZEICHNIS	50
8.	VERDANKUNGEN	56

1. EINLEITUNG

Noch vor der Jahrhundertwende, nämlich 1889, wurde bereits bei einem Menschen ein Hypophysenadenom chirurgisch entfernt [26], ohne dass die physiologischen Konsequenzen der Hypophysektomie nur annähernd bekannt waren. Es mussten von da an rund fünf Jahrzehnte vergehen, bis das Zusammenspiel von der Hypophyse und den verschiedenen Hormondrüsen im Körper aufgedeckt und nachgewiesen werden konnte [38]. Den derzeitigen Erkenntnisstand verdanken wir zum grössten Teil dem Tierversuch. Nichtsdestoweniger ist jedoch bis heute das komplexe Zusammenspiel zwischen den verschiedenen peripheren Hormonen, positiver sowie negativer Rückkoppelungsmechanismen und den hypothalamisch-hypophysären Hormonen unbekannt [16, 25, 42]. Das Gleiche gilt für den molekularen Mechanismus, der zur Hormonproduktion oder Hormonsekretion führt [17]. Es wird also weiterer Untersuchungen am Tier bedürfen, um diese Wissenslücken zu schliessen.

Vom Schwein beispielsweise weiss man, dass sein Insulin dem des Menschen von allen Haustierarten am ähnlichsten ist; es unterscheidet sich lediglich durch das am Schluss der B-Kette angehängte Alanin anstelle des Threonins [32]. Aber nicht nur aus diesem Grund läge es nahe, entsprechende Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet am Schwein durchzuführen. Diese Tierart zeigt in vielerlei Hinsicht Parallelen zur menschlichen Physiologie [5, 6, 14, 29, 51, 53]. Jedoch die anatomischen Besonderheiten des Schweineschädels erschwerten den chirurgischen Zugang zur Hypophyse so erheblich, dass anderen Tierarten der Vorzug gegeben wurde. In der zur Verfügung stehenden bzw. erreichbaren Literatur waren nur zwei Arbeiten [18, 41] zu finden, die sich originär mit diesem Problem - allerdings beim Hausschwein - befassten. Wegen seiner zunehmenden Bedeutung als Versuchstier [29] wurde deshalb eine Hypo-

physektomie-Methode für das Göttinger Miniaturschwein entwickelt, die die in der Literatur beschriebenen Nachteile nicht besitzt und die bei relativ jungen, also kleinen Tieren schon durchführbar ist, wobei alle Möglichkeiten der stückweisen Entfernung der Hypophyse möglich sein sollen.

2. LITERATURUEBERSICHT

Die erste erfolgreiche Hypophysektomie beim Tier wurde vermutlich 1881 von Julius v. MICHEL [23] bei Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführt. Wenige Jahre später wurde von HORSLEY die erste Exstirpation eines Hypophysenadenoms beim Menschen beschrieben [26, 30].

Anfangs dieses Jahrhunderts wurde dann die Hypophysektomie beim Menschen [27, 31, 49] zum Zwecke der Tumorentfernung und beim Tier von PAULESCO [1, 15, 22] zur Aufklärung der physiologischen bzw. pathophysiologischen Bedeutung der Hypophyse durchgeführt. Stets stellte der operative Zugang ein besonderes Problem dar. Dies mag wegen der besonderen Schädelanatomie des Schweines auch der Grund dafür gewesen sein, dass wahrscheinlich erst 1945 die erste erfolgreiche Hypophysektomie an dieser Tierart ausgeführt wurde [18]. Neunzehn Jahre später erschien die nächste Publikation [41]. Die postoperative Letalität war aber immer noch so hoch, dass die Hypophyse 1967 auf stereotaktischem Wege angegangen und durch radioaktive Bestrahlung (β -Strahlen) inaktiviert wurde [45]. Doch auch mit dieser Methode war der postoperative Erfolg unbefriedigend [46]. Nach dem gleichen Prinzip, jedoch durch Elektrokoagulation, gelang es KENDALL et al. [34] vor wenigen Jahren bei Foeten zwischen dem 90. und 95. Tag der Trächtigkeit die Hypophyse zu zerstören. Die Autoren machten jedoch keine Aussage über die Ueberlebensrate der auf diese Weise hypophysektomierten Ferkel. Die zwischen 1973 und 1982 erschienenen, chirurgischen Arbeiten auf diesem Gebiet [2, 3, 36] greifen auf das Original oder eine Modifikation der Technik von du MESNIL du BUISSON [41] zurück.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Die Hypophyse und ihre Lage beim Göttinger Miniaturschwein

Die Hypophyse ist kugelförmig und besitzt einen Durchmesser von 4-5 mm. Die Pars distalis der Adenohypophyse nimmt ähnlich wie beim Menschen den vorderen Teil der Hypophyse ein und wird deshalb auch als Hypophysenvorderlappen (HVL) bezeichnet. Durch die hellere Farbe kann der HVL in vivo deutlich von der Neurohypophyse oder dem Hypophysenhinterlappen (HHL) unterschieden werden. Im Gegensatz zum Menschen sind die seitlichen Teile des HVL aber stärker ausgebildet als der mediane Anteil (Abb. 1). Eine vollständige Umfassung des HHL durch den HVL, wie dies z.B. bei Pferd und Fleischfresser zu beobachten ist, kommt beim Göttinger Miniaturschwein nicht vor. Die Pars intermedia der Adenohypophyse oder der Hypophysenzwischenlappen (HZL) ist sehr schmal und kann während der Operation vom HHL nicht unterschieden werden. Ebenso kann auch die Hypophysenhöhle zwischen dem HVL und dem HZL während der Operation nicht erkannt werden. Ihr Vorhandensein ist aber vielleicht der Grund dafür, dass sich der HVL sehr gut von seiner Unterlage trennen lässt, und dass dabei keine grossen Blutungen auftreten. Als Ausläufer des 3. Ventrikels geht durch den Hypophysenstiel der Recessus infundibuli mehr oder weniger weit in die Neurohypophyse hinein. Der Hypophysenstiel steht seinerseits zwischen dem Chiasma opticum und dem grossen, einheitlichen Corpus mamillare mit dem Zwischenhirnboden (Hypothalamus) in Verbindung.

Die Hypophyse liegt dem Boden und der steilen Vorderwand der Sella turcica eng an und wird kaudal vom hohen Dorsum sellae turcicae abgestützt (Abb. 2). Unter der Sella turcica ist im Prae- und Basissphenoid der paarige Sinus sphenoidalis sehr grossräumig. Jederseits und kaudoventral von der Hypophyse ist im Sinus cavernosus das Rete mirabile epidurale kräftig entwickelt. Die Dura mater gelangt an beiden Seiten der Hypophy-

Abbildung 1: Die Hypophyse des Göttinger Miniaturschweines
(schematisierter Medianschnitt)

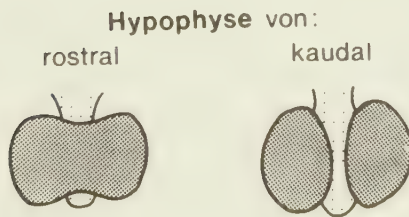
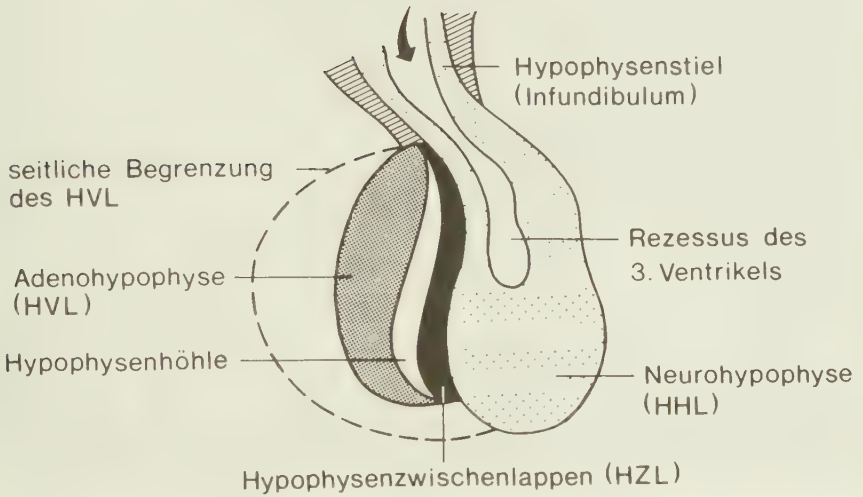


Abbildung 2: Medianschnitt durch den Schädel des Schweines.



- 1 = Sella turcica
- 2 = Dorsum sellae turcicae
- 3 = Sinus sphenoidalis

se bis in die Höhe des Hypophysenstieles und begrenzt dort zusammen mit dem freien Rand des Dorsum sellae turcicae eine runde Oeffnung. Diese ist gerade gross genug, um bei einer Hypophysektomie bei intrakranialem Zugang die ganze Hypophyse aus ihrer Durahöhle ohne Beschädigung des Hypophysenstieles hervorluxieren zu können.

Die arterielle Gefässversorgung der Hypophyse erfolgt im wesentlichen durch die Arteria basilaris und das Rete mirabile epidurale, welches von der A. carotis interna gebildet wird. Das Rete mirabile epidurale beider Seiten ist durch Anastomosen miteinander verbunden, welche sich rostral, ventral und kaudal um die Hypophyse schlagen. Die rostrale Verbindung ist jedoch bedeutend schwächer ausgebildet als die kaudale; die ventralen Aeste bilden ein feines Netzwerk aus, das zusammen mit den kaudalen Anastomosen als Plexus intercaroticus [28] bezeichnet wird. Speziell letzteres liefert eine Reihe feiner Gefässe, welche die Neurohypophyse und den Zwischenlappen versorgen sollen.

Aus dem Rete mirabile epidurale entsteht hirnwärts jederseits die A. carotis (cerebri) interna, die nach wenigen Millimetern die Dura mater seitlich von der Hypophyse perforiert und am Zwischenhirnboden sich in folgende Aeste teilt: A. cerebri rostralis, A. cerebri media und A. communicans caudalis. Das erst- und letztgenannte Gefässpaar bilden um den Hypophysenstiel den Circulus arteriosus. Die aus dem rostralen Bereich des Circulus arteriosus beschriebenen Arterien für den HVL konnten während der Operationen nicht beobachtet werden. Ausser nach den Angaben in der Literatur wurden die Gefässverhältnisse mit Hilfe zweier Gefässinjektionspräparate¹⁾ unter dem Gesichtspunkt des chirurgischen Zuganges besonders studiert.

1) Herrn Steinmann, Präparator am Veterinär-Anatomischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. J. Frewein) sei an dieser Stelle für die Herstellung der Injektionspräparate herzlich gedankt.

3.2. Untersuchungen in Bezug auf den chirurgischen Zugang beim Göttinger Miniaturschwein

Grundsätzlich muss zwischen zwei Zugangswegen der Hypophyse unterschieden werden: einem extrakranialen und einem intrakranialen.

3.2.1. Der extrakraniale Zugang:

Der extrakraniale Zugang erlangte historisch zuerst größere Bedeutung, wobei entweder transpharyngeal [20, 24] oder transnasal [30] vorgegangen wurde; dies betraf vor allem den Menschen. Wegen der prominenten und gut ausgebildeten Nase kam der nasale Zugang beim Tier nicht in Frage. Der transpharyngeale Zugang ist derzeit jedoch beim Hund als Standardmethode anzusehen; dieser Tierart fehlt auch eine Keilbeinhöhle, so dass nach Trepanation des Sphenoids die Hypophyse nur noch von der Dura bedeckt ist. Beim Schwein hingegen ist nicht nur ein relativ grosser Sinus sphenocoeus ausgebildet, sondern auch infolge der langgestreckten Maulhöhle, der begrenzten Kieferöffnung und der überaus engen Rachenhöhle, der Zugang zur Hypophyse auf diesem Wege praktisch verwehrt.

3.2.2. Der intrakraniale Zugang:

Der intrakraniale Zugang wird verschiedentlich auch als transkranialer Zugang bezeichnet [19, 33]. Dabei wird an einer von der Schädelanatomie her günstigen Stelle die knöcherne Gehirnkapsel eröffnet und von da aus die Hypophyse angegangen. Beim Schwein bieten sich zumindest vom Präparat her vier verschiedene Möglichkeiten an: transorbital, transtemporal, transfrontal (= supraorbital) und transparietal. Die beiden ersten Methoden sind zwar technisch möglich, in ihrer praktischen Ausführung jedoch viel zu kompliziert: Der entstandene

Zugang ist sehr tief und klein, gestattet keine kontrollierte Entfernung von Hypophysenanteilen (z.B. nur HVL) und bietet keinerlei Möglichkeiten, bei Komplikationen, wie z.B. Blutungen, gezielt vorzugehen. Trotzdem erwähnt St. CLAIR [18], dass er von 11 Hausschweinen auf temporalem Wege sechs davon unvollständig und fünf davon total hypophysektomiert hat. Leider macht er keine Angaben über sein chirurgisches Vorgehen.

Der transfrontale Zugang wurde, wie ihn du MESNIL du BUISSON et al. [40, 41] beschreiben, bei 71 Schweinen mit einem Körpergewicht von 100 bis 150 kg angewendet. 28 Tiere starben während der Operation oder wurden im Zusammenhang damit "geschlachtet", weitere 11 Schweine wurden zu "experimentellen Zwecken" innerhalb von 5 bis 20 Tagen post operationem getötet und nur 11 (= 14,6 % aller operierten Tiere) konnten in die eigentliche Untersuchung, die auch der Anlass zur Hypophysektomie war, einbezogen werden. KRAELING [36] vergrösserte den frontalen Zugang, indem er die Osteotomie bis auf die kontralaterale Stirnseite und teilweise auf das gleichseitige Parietalbein ausdehnte, die chirurgische Technik verfeinerte und die Narkose verbesserte; im wesentlichen behielt er aber das grundsätzliche, also frontale Vorgehen von du MESNIL du BUISSON [41] bei. Von seinen nur noch zirka 75 kg schweren Schweinen - es wurden insgesamt 44 Tiere operiert - überlebten der Reihe nach (Prozentsatz der überlebenden Tiere) 3 ($\approx$ 33 %), dann 3 ($\approx$ 27 %), 11 ($\approx$ 78 %) und schliesslich 10 Tiere ($\approx$ 100 %). Den Erfolg in seiner letzten Serie schreibt er der präoperativen Infusion von 10 %iger (!) Kochsalzlösung, der Drainage der Operationswunde, der Schonung der A. carotis interna und dem Fehlen von Lachgas im Trägergasgemisch seiner Inhalationsnarkose zu.

Alle bisher beim Schwein beschriebenen Zugänge, inklusive eines von St. CLAIR [18] erwähnten parapharyngealen Zuganges, den er aber wieder verwarf, liessen am juvenilen Göttinger Miniaturschwein mit einem Körpergewicht von rund 10 kg wegen der miniaturisierten Grössenverhältnisse keine kontrollierten

Manipulationen mehr an der Hypophyse zu. Es wurden deshalb zuerst am Präparat (41 Köpfe) und in der Folge an 13 Euthanasiekandidaten ein eigener, parietaler Zugang entwickelt. Er vereinigt folgende Vorteile in sich:

- geringes Weichteiltrauma,
- relativ kleine, leicht zu verschliessende Schädelöffnung,
- gute Sichtverhältnisse bei der Hypophysektomie,
- alle Varianten der Hypophysektomie sind möglich,
- Präventionen von Liquorfisteln durch schichtweisen, exakten Wundverschluss,
- optimale Wundheilung und
- rasche, postoperative Rekonvaleszenz.

3.3. Eigene Methode (parietaler Zugang)

Die eigene Methode gelangte bei 10 juvenilen Göttinger Miniaturschweinen männlichen Geschlechts im Alter von 17 bis 20 Wochen und mit einem Körpergewicht zwischen 9,5 kg und 16,5 kg in Anwendung. Die Untersuchungen wurden in zwei Serien mit jeweils fünf hypophysektomierten und jeweils zwei scheinoperierten Tieren als Kontrolle durchgeführt. Die Scheinoperation bestand in der Durchführung aller Operationsschritte inklusive der Koagulation und Durchtrennung der A. carotis (cerebri) int., wie sie in Abbildung 4 dargestellt sind, ausser der Entfernung des HVL. Der postoperative Beobachtungszeitraum erstreckte sich bei der ersten Serie auf acht Wochen und bei der zweiten auf zehn Wochen. In der zweiten Serie wurde eine polychrome Fluoreszenzmarkierung des Knochenbaus durchgeführt [44], um eventuell einen genaueren Aufschluss über das Wachstum zu erhalten. Die Markierung erfolgte mit Calcein am Operationstag, mit Oxytetracyclin in der achten postoperativen Woche und mit Alizarinkomplexon in der neunten postoperativen Woche. Eine Woche später wurden die Tiere getötet und sezziert.

3.3.1. Präoperative Massnahmen:

Die Aufstallung der Schweine erfolgte in Gitterboxen mit einer Grundfläche von 1,85 m² bei gutem Sicht- und begrenztem Berührungskontakt. Reichlich Stroh diente als Einstreu und für den Bau der Schlafnester. Zweimal täglich wurde ein pelletiertes Fertigfutter²⁾ nach Körpergewicht gegeben. Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Fünf bis acht Tage vor dem Eingriff wurden durch Messung der Rückenspeckdicke³⁾ und der Hodenlänge sowie durch eine Blutentnahme (siehe auch 3.3.4.

2) Kraftfutter "Standard 388", Fa. Provimi AG, CH-5610 Wohlen

3) Ultraschall-Prüfgerät SONATEST TE/6G

und 3.3.5.) sogenannte Ausgangswerte (AW) bestimmt. 24 Stunden vor der Operation wurde den Tieren das Futter, jedoch nicht das Wasser entzogen.

3.3.2. Anästhesie:

Eine Reihe eigener Untersuchungen über diverse Anästhesieverfahren und Nebenwirkungen verschiedener Narkosemittel [4, 7, 8, 11, 13] liessen den Schluss zu, dass die Verwendung eines Inhalationsnarkotikums mit Sauerstoff und Lachgas - letzteres entgegen der Empfehlung von KRAELING [36] - als Trägergasgemisch und unter der Bedingung der kontrollierten Beatmung die wenigsten Komplikationen in sich bergen würde. Es gelangte deshalb folgendes Narkoseschema zur Anwendung:

1. Prämedikation mit

20 mg/kg Ketamin⁴⁾

1 mg/kg Azaperon⁵⁾

0,025 mg/kg Atrop. sulf.

als Mischspritze intramuskulär (seitliche Halsmuskulatur) verabreicht.

2. Einleitung der Narkose über eine Maske mit 2,5 Vol% Fluo-
than und $N_2O : O_2 = 3:1$ als Trägergasgemisch. Ist das tiefe
Toleranzstadium erreicht - erkenntlich an den kurzen,
stossweisen und oberflächlichen Atemzügen - wird rasch in-
tubiert [4, 12]. Dies ist beim Schwein nur dann möglich,
wenn mit einem entsprechend langen, geraden Intubationsspa-
tel durch sanftes Zurückdrücken des Epiglottisgrundes der
Kehhldeckel in orale Stellung luxiert wird. Erst dann - näm-
lich gelingt durch Unterfangen desselben die Darstellung
der Stimmritze.

4) Vetalar^R, Fa. Parke Davis

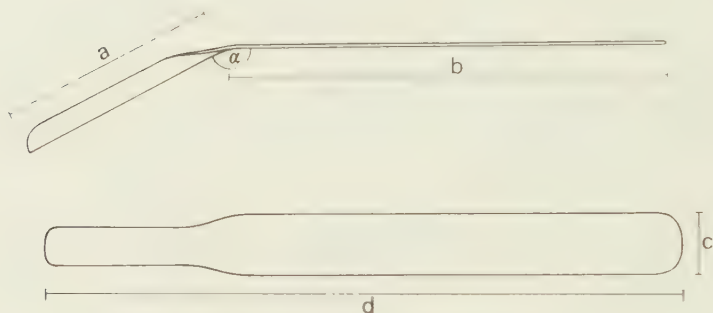
5) Stresnil^R, Fa. Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

3. Durch eine geringfügige, manuell provozierte Hyperventilation wird anfangs die Eigenrhythmik der Atmung lahmgelegt und es kann unter Aufrechterhaltung dieses Hyperventilationszustandes in der Folge ohne Muskelrelaxanseinsatz eine kontrollierte Beatmung mit 16 Atemzügen pro Minute durchgeführt werden. Dabei wird der Gesamtgasflow ($\text{N}_2\text{O} : \text{O}_2 = 3:1$) so eingestellt, dass ein endinspiratorischer Druck von 12 bis 14 cm Wassersäule resultiert.

Das Toleranzstadium wird mit 0,5 - 0,7 Vol% Fluothanzufuhr aufrechterhalten. Die Beatmung wird durch Blutgasanalysen [7] überwacht.

4. Die Ausleitung erfolgt zuerst durch Beendigung der Halo-
thanzufuhr und durch die gleiche Menge Luftzufuhr unter
kontrollierter Beatmung anstelle von Lachgas und Sauer-
stoff. Sobald die Spontanatmung zurückgekehrt ist, was an
den abdominalen und thorakalen Atmungsbewegungen zwischen
den Beatmungsphasen ersichtlich ist, wird das Schwein vom
Respirator abgekoppelt und über eine Maske bei liegendem
Tubus Sauerstoff zugeführt. Erst nach spontanen Schluckre-
flexen wird schliesslich extubiert, jedoch weiterhin bis
zu einer halben Stunde nach Extubation Sauerstoff über die
Maske zugeführt.

Abbildung 3: Form und Ausmasse der beiden Hohlspatel, welche zur Darstellung der Hypophysengegend benötigt werden (Eigenkonstruktion).



$$a = 50 \text{ mm}$$

$$d = 147 \text{ mm}$$

$$b = 100 \text{ mm}$$

$$r = 4 \text{ mm}$$

$$c = 14 \text{ mm}$$

$$\alpha = 30^\circ$$



$$a = 36 \text{ mm}$$

$$e = 3 \text{ mm}$$

$$b = 65 \text{ mm}$$

$$f = 8 \text{ mm}$$

$$c = 11 \text{ mm}$$

$$\alpha = 35^\circ$$

$$d = 150 \text{ mm}$$



3.3.3. Durchführung des Eingriffes:

Die Vorbereitung zur Operation bestand in den üblichen Massnahmen:

- scheren und rasieren der Operationsstelle,
- baden und waschen des ganzen Tieres mit PVP-Jod-Seife⁶⁾,
- abtrocknen, entfetten und desinfizieren der Operationsstelle zuerst mit Alkohol und dann mit Jodtinktur,
- abdecken mit sterilen Tüchern, nachdem die Tiere in Brustlage am Operationstisch fixiert worden waren und
- sterile Installation des Kabels für die bipolare Koagulation und der Schläuche für die Saug-Spül-Drainage.

Das Instrumentarium setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- Makroinstrumentarium,
- Mikroinstrumentarium, inkl. Instrumentenbecher [10],
- Beleuchtungseinrichtung und
- Spezialinstrumentarium.

Die Zusammensetzung der beiden ersten Komponenten entspricht dem heute für intrakraniale Eingriffe üblichen Instrumentarium. Als Beleuchtungseinrichtung hat sich eine Kopflampe⁷⁾ mit Kaltlicht bewährt.

Als Spezialinstrumente dienten

- zwei verschieden grosse Gehirnspatel (Eigenkonstruktion, siehe Abbildung 3),
- eine Bipolzange mit Koagulationsgerät⁸⁾,
- eine Ohrkürette nach BUCK, stumpf, Gr. 39).

Der Eingriff selbst ist schrittweise in den Abbildungen 4.1. bis 4.15. dargestellt:

6). Betadine^R - Seife, Mundipharma AG, 4006 Basel

7) Stirnlampe CLAR 73 (Modell der Fa. Storz): Fa. Anklin AG, 4020 Basel

8) BIPOLATOR-GS, Fa. Fischer, D-7800 Freiburg, BRD

9) Vertrieb Fa. Anklin AG, 4020 Basel

Abbildung 4.1.:

Das Schwein ist in Brustlage auf dem Operationstisch fixiert und für den Eingriff auf die übliche Weise vorbereitet. Der Hautschnitt ist mit steriler Hauttinte aufgezeichnet.

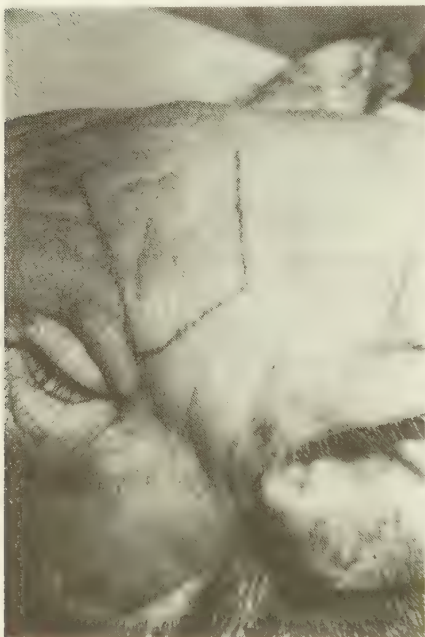


Abbildung 4.2.:

Die Umgebung des Operationsfeldes ist steril abgedeckt und mit einer selbstklebenden Operationsfolie feuchtheitsdicht gegen die Unterlage abgesichert.

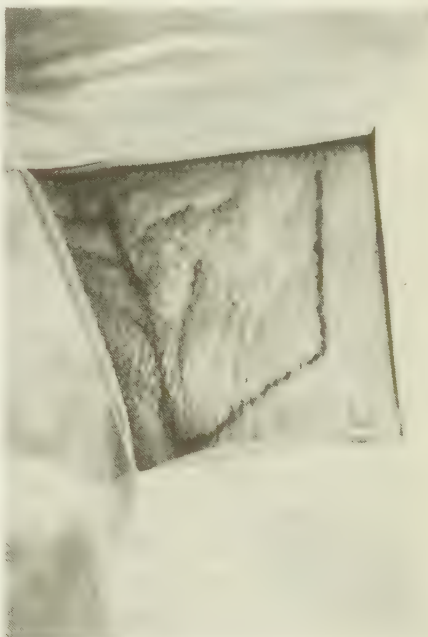


Abbildung 4.3.:

Nach dem Hautschnitt wird der Hautlappen mit zwei Haltefäden (= spätere Eckfäden) von einem Assistenten fixiert.

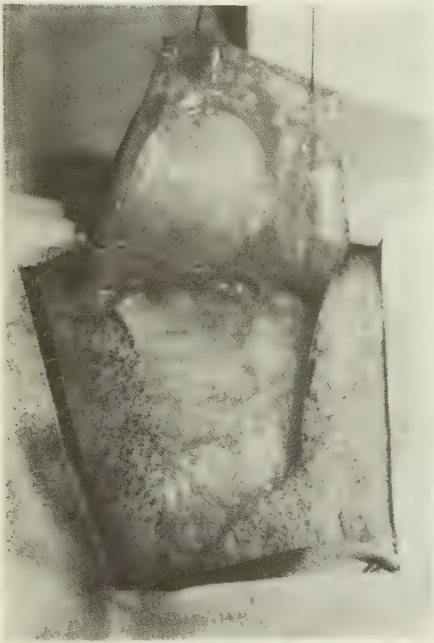


Abbildung 4.4.:

Zum Schutze vor dem Austrocknen wird der hochgeschlagene Hautlappen in einem mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Gazestreifen eingehüllt.

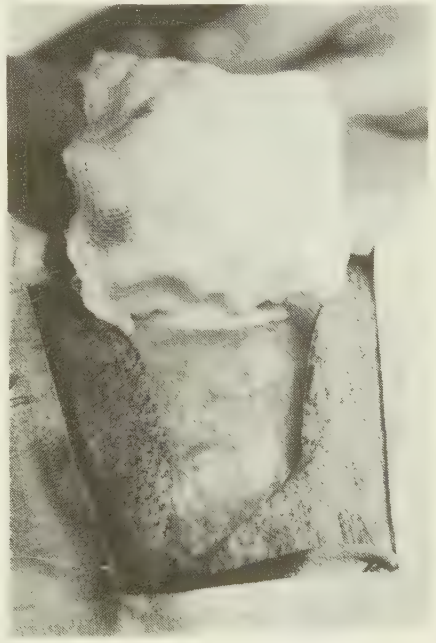


Abbildung 4.5.:

Nach einem etwas kleineren, analogen, U-förmigen Schnitt in der Faszie und dem Periost wird die knöcherne Schädelkapsel mit dem Meissel oder der GIGLI-Säge [39] eröffnet.



Abbildung 4.6.:

Der nicht vom Periost abgelöste Knochen wird aufgeklappt, wobei die Sutura mediana als Sollbruchstelle fungiert; stehengegebliebene Knochenränder werden vorsichtig ausgebrochen.



Abbildung 4.7.:

Die vor allem aus der gehirnseitigen Parietalwand gewonnenen Knochenbrösel werden für die Wiederauffüllung beim Wundverschluss in kalter Ringer-Laktat-Lösung konserviert.



Abbildung 4.8.:

Nach dem Abdecken mit nasser Gaze analog der Haut wird das Gehirn durch einen U-förmigen Duraschnitt freigelegt.



Abbildung 4.9.:

Hochklappen der Dura und (im Bild noch nicht sichtbar) wiederum zum Schutz vor dem Austrocknen Abdecken mit einem in kalter physiologischer NaCl-Lösung getränkten Gazestreifen.

Abbildung 4.10.:

Vorsichtiges Einführen des entsprechenden Hohlspatels (siehe Abb. 3) zur Darstellung der Hypophysengegend; Koagulation der linken A. carotis (cerebri) int. mit der Bipolzange und Durchtrennung mit der Mikroschere, wie im grossen Kreis dargestellt. Nun erfolgt das Hervorluxieren der Hypophyse aus dem Rezessus mit der Ohrkürette nach BUCK, wobei vielfach bereits eine Hälfte des HVLs abgestreift und entfernt werden kann. Abstreifen und Entfernen der übrigen HVL-Anteile sowie eingehende Inspektion des Hypophysenhinterlappens auf ev. verbliebene HVL-Reste.

Abbildung 4.10.:

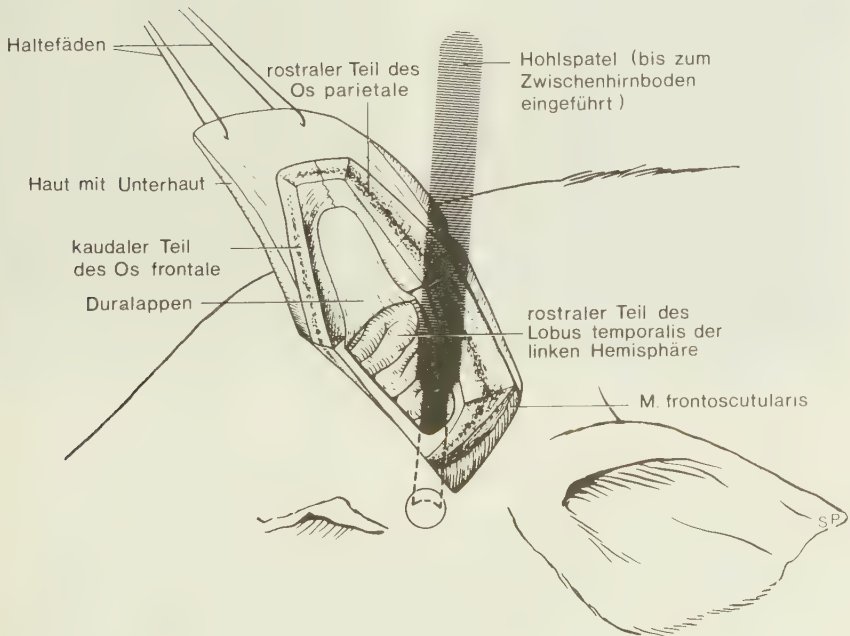
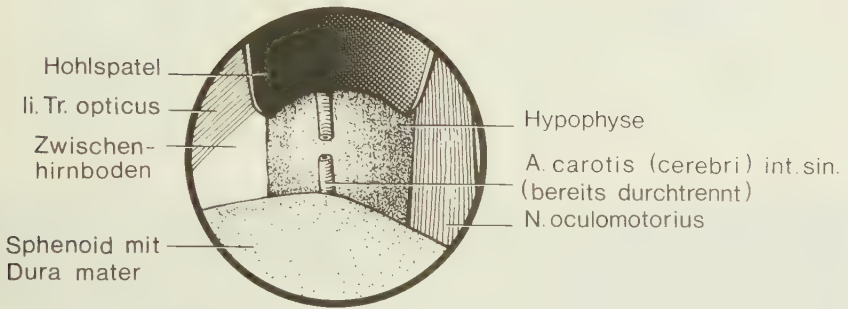


Abbildung 4.11.:

Der schichtenweise Wundverschluss beginnt mit einer fortlaufenden, überwendlichen Naht der Dura mater (Nahtmaterial: synthetisch, absorbierbar¹⁰), Stärke 1 metric.

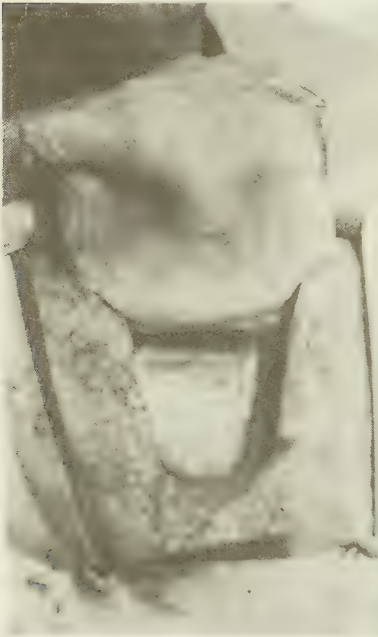


Abbildung 4.12.:

Nach dem Wiederauffüllen der gehirnseitigen Parietalwand mit dem konservierten Knochenmaterial wird der Schädel durch Zurückklappen und Einpassen des ausgebrochenen Knochenstückes verschlossen.



10) Vicryl^R. Fa. Ethicon, 8957 Spreitenbach

Abbildung 4.13.:

Periost und Faszie werden mit SULTAN-Nähten vereinigt, wobei wiederum synthetisches, absorbierbares Nahtmaterial¹⁰⁾ in der Stärke 3,5 metric zur Anwendung kommt.

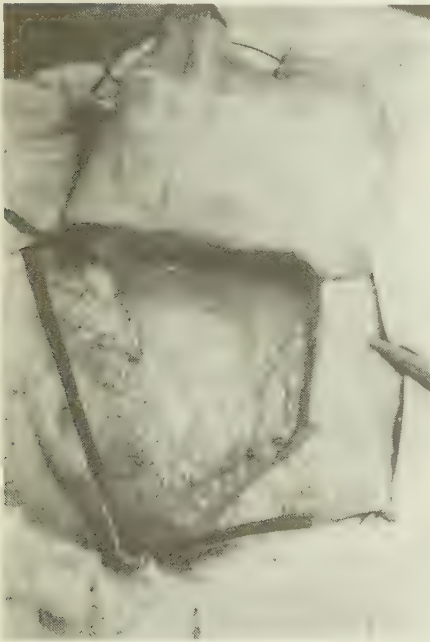
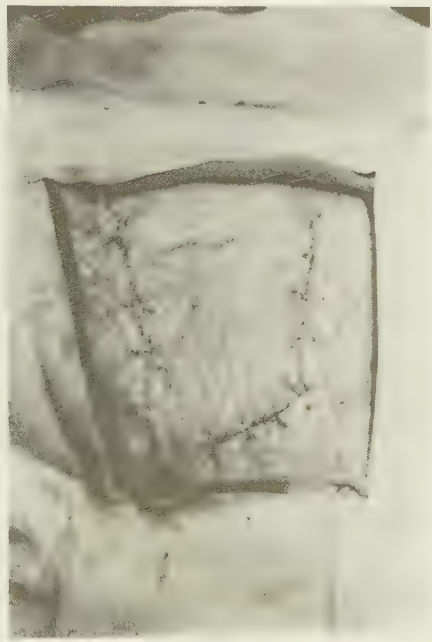


Abbildung 4.14:

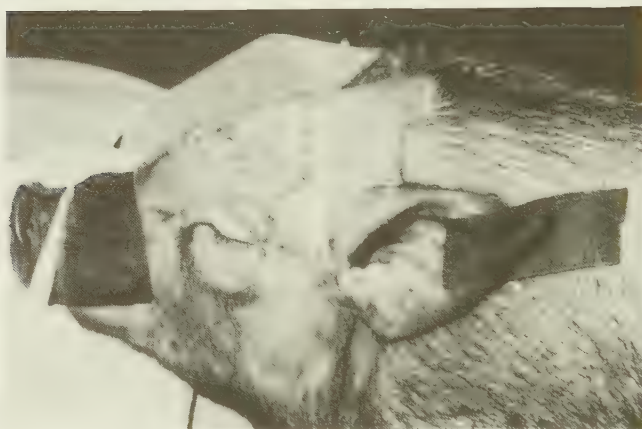
Der Hautwundverschluss schliesslich erfolgt mit einem Polyesterfaden¹¹⁾ (Stärke: 2 metric) in Form von Einzelknopfnähten.



11) Prolene^R, Fa. Ethicon, 8957 Spreitenbach

Abbildung 4.15.:

Situation unmittelbar nach Abschluss des Eingriffs. Beginn der Ausleitung der Narkose.



Unmittelbar nach dem Eingriff (und an den beiden folgenden Tagen) erhielt jedes Tier 2,0 mg/kg Prednisolon¹²⁾ intramuskulär. Die Aufwachboxe war auf 30° C aufgeheizt. Drei bis vier Stunden später wurden die Tiere in den Stall verbracht und weiterhin für die nächsten 24 Stunden unter einer Wärmelampe gehalten.

¹²⁾ Ultracorten H^R, Fa. Ciba Geigy AG, 4000 Basel

3.3.4. Haltung, Ueberwachung und Blutentnahme:

Die Haltung erfolgte, wie bereits in 3.3.1. erwähnt, einzeln in Freilauf-Gitterboxen mit Sicht- und Berührungskontakt. Die durchschnittliche Raumtemperatur betrug $23,45^{\circ}\text{C}$ mit einem Minimum morgens von $23,2^{\circ}\text{C}$ und einem Maximum abends von $23,7^{\circ}\text{C}$. Wasser wurde über ein 5-Liter-Tränkebecken aus rostfreiem Stahl ad libitum angeboten, wobei die aufgenommene Wassermenge im 12-Stundenabstand registriert wurde. Um die Tiere nicht unnötig aufzuregen, wurde im allgemeinen auf die tägliche Messung der Körpertemperatur verzichtet; diese wurde entweder vor oder während der Blutentnahme oder speziell bei gestörtem Allgemeinbefinden registriert. Einmal wöchentlich und zwar jeweils zwischen 8 und 9 Uhr morgens jeweils am gleichen Wochentag wurde das Körpergewicht im Nüchternzustand bestimmt. Die Messung der Rückenspeckdicke sowie die Blutentnahme durch Punktion der Vena subclavia erfolgten jeweils anschliessend in Kurznarkose: Dazu wurden die Schweine in eine kleine Boxe verbracht; durch Aufsetzen einer Maske¹³⁾ wurde die Narkose mit einem $\text{O}_2 : \text{N}_2\text{O}$ - Gemisch (Verhältnis 1:3) und 2,5 Vol% Fluothan eingeleitet. Unmittelbar nach Bewusstseinsverlust wurde die Fluothanzufuhr auf 1 Vol% reduziert und in Rückenlage die Blutentnahme durchgeführt. Danach wurde paramechanisch stets an der gleichen Stelle hinter der letzten Rippe die Rückenspeckdicke bestimmt (siehe auch 3.3.1.). Zehn Minuten später waren die Tiere wieder vollständig wach und konnten gefüttert werden.

13) Narkosemaske aus Plexiglas "Eisenhut", Fa. Eisenhut,
4123 Allschwil

3.3.5. Postoperative Kontrolluntersuchungen:

- Blutbild, Blutwerte der Glukose;
- Serumwerte von Cortisol, Thyroxin (T_4), Testosteron;
- Messung des Körpergewichtes, der Rückenspeckdicke, der Hodenlänge und der Fesselbeinlänge;
- Polychrome Fluoreszenzmarkierung des Knochenwachstums;
- Postmortale Untersuchungen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Klinische Beobachtungen

Einige klinische Beobachtungen bzw. Messungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Auffällig war der ausgeprägte Diabetes insipidus unmittelbar postoperativ bei den hypophysektomierten Tieren. Die Wasseraufnahme in den ersten 24 Stunden nach der Hypophysektomie war entsprechend hoch und betrug bis zu 10 Liter Wasser / 24 Stunden. Sank die Raumtemperatur unter 23° C, dann zeigten die hypophysektomierten Tiere Kältezittern und verkrochen sich im Stroh.

Die Zunahme von Körpergewicht und Rückenspeckdicke standen ganz offensichtlich im Zusammenhang: je mehr das Körpergewicht zunahm umso dicker wurde auch der Rückenspeck; diese Beobachtung traf für beide Gruppen, Versuchs- und Kontrollgruppe, zu (siehe Kapitel 4.3.1.).

4.2. Blutwerte

4.2.1. Blutbild:

Sowohl das rote als auch das weisse Blutbild zeigten keine Veränderungen, die ausserhalb der vor Versuchsbeginn und früher schon [3] als Ausgangswerte bestimmten Blutwerte lagen. Die Schwankungen der Mittelwerte (siehe Tab. 2) zwischen den hypophysektomierten und den Kontrolltieren waren nicht signifikant, jedoch lagen die ermittelten Werte bei den Erythrozyten, beim Hämoglobin, bei den neutrophilen-segmentkernigen Granulozyten im Testkollektiv etwas niedriger als im Kontrollkollektiv; das Umgekehrte war bei den eosinophilen Granulozyten und den Lymphozyten der Fall. Keinerlei Unterschiede waren im Verhalten der WINTROBE-Indices, der neutrophilen-stabkernigen und der basophilen Granulozyten sowie der Monozyten feststellbar.

Tabelle 1: Einfluss der Hypophysektomie (HVL-Entfernung) auf die tägliche Wasseraufnahme, das Körpergewicht, die Rückenspeckdicke und die Hodenlänge.

	Hypophysektomierte Tiere n = 10			Kontrolltiere n = 4		
	min.	Ø	max.	min.	Ø	max.
Wasseraufnahme pro Tag in l	2,5	3,8	5,0	1,1	1,5	1,9
Veränderung des Körpergewichts in kg	+1,8	+3,5	+5,0	+1,2	+1,5	+1,1
Veränderung der Rückenspeckdicke in mm	+2,5	+3,1	+4,0	+1,5	+1,6	+1,0
Veränderung der Hodenlänge in cm	1,5	+2,0	3,0	+1,1	+1,5	+3,0

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen von den Mittelwerten (in Klammern) des Differentialblutbildes von hypophysektomierten Tieren und Kontrolltieren, wobei von jedem Tier wöchentlich eine Blutprobe bei einer postoperativen Beobachtungszeit von 8 bzw. 10 Wochen entnommen wurde.

	Hypophysektomierte Tiere n = 10	Kontrolltiere n = 4	Dimension
Ery	7,097 (0,132)	7,537 (0,182)	10 ⁶ /μl
MCH	16,1 (0,21)	17,1 (0,21)	pg
MCHC	32,5 (0,20)	33,1 (0,39)	Vol%
MCV	49,5 (0,56)	51,6 (0,33)	fl
Hb	11,3 (0,16)	12,8 (0,35)	g/dl
Hkt	34,9 (0,43)	38,9 (1,02)	%
Leuko	13,08 (0,31)	11,9 (0,43)	1000/μl
Stab	0,32 (0,10)	0,43 (0,20)	%
Segm	25,9 (2,16)	41,5 (2,86)	%
Eos	2,9 (0,36)	0,75 (0,15)	%
Baso	0,51 (0,07)	0,56 (0,09)	%
Mono	2,72 (0,17)	2,88 (0,26)	%
Lymph	67,4 (2,11)	53,1 (2,96)	%

4.2.2. Blutglukose:

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, pendelte sich der Blutzuckerspiegel bei den hypophysektomierten Tieren auf zwei unterschiedlichen Ebenen ein: bei sechs Tieren sank er die ganze postoperative Beobachtungszeit auf ein durchschnittliches Niveau ($\bar{x}$) von 2,75 mmol/l ($s_{\bar{x}} = 0,16$ mmol/l) und bei vier Tieren blieb er bei $\bar{x} = 3,24$ mmol/l ($s_{\bar{x}} = 0,17$ mmol/l) "hängen", wobei die vier Kontrolltiere einen Durchschnittswert von $\bar{x} = 4,75$ mmol/l ($s_{\bar{x}} = 0,19$ mmol/l) aufwiesen.

4.2.3. Serumcortisol:

Eine analoge Beobachtung wie beim Blutzuckerspiegel kann bei den gleichen Tieren in Bezug auf das Verhalten der Serumcortisolwerte gemacht werden (siehe Abb. 6): Diese sechs Tiere zeigten mit $\bar{x} = 50,1$ nmol/l ($s_{\bar{x}} = 12,8$ nmol/l) den niedrigsten Durchschnittswert, die restlichen vier Versuchstiere "verharrten" bei $\bar{x} = 162,6$ nmol/l ($s_{\bar{x}} = 11,5$ nmol/l) und die vier Kontrolltiere wiesen Werte um $\bar{x} = 366,6$ nmol/l bei $s_{\bar{x}} = 20,7$ nmol/l auf.

4.2.4. Serumthyroxin (T_4):

Auch die T_4 -Werte im Serum sanken bei fünf Tieren (siehe Tab. 3), bei denen der Blutzucker und das Serumcortisol in der postoperativen Phase gleichfalls stark erniedrigt waren. Jedoch mit dem Unterschied, dass bei drei Tieren kein Serumthyroxin-Spiegel mehr gemessen werden konnte, bei 3 Probanden ein deutlich, aber nicht signifikant niedrigeres Niveau ($\bar{x} = 32,03$ nmol/l, $s_{\bar{x}} = 1,72$ nmol/l) gemessen wurde und die restlichen vier hypophysektomierten Schweine die gleichen Werte wie die Kontrolltiere ($\bar{x} = 41,2$ nmol/l, $s_{\bar{x}} = 1,99$ nmol/l) aufwiesen.

Abbildung 5:

Verhalten des Blutzuckerspiegels bei unvollständiger (○) und vollständiger (●) Entfernung der HVL sowie bei den Kontrolltieren (*).

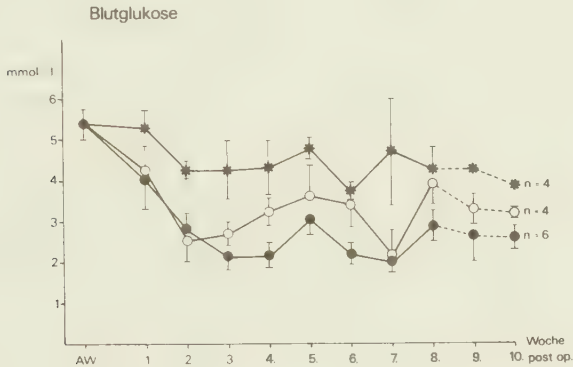


Abbildung 6:

Verhalten der Serum-Cortisolwerte bei unvollständiger (○) und vollständiger (●) Entfernung der HVL sowie bei den Kontrolltieren (*). In der 9. und 10. Untersuchungswoche lagen die Werte bei den beiden Kontrolltieren über dem messbaren Bereich.

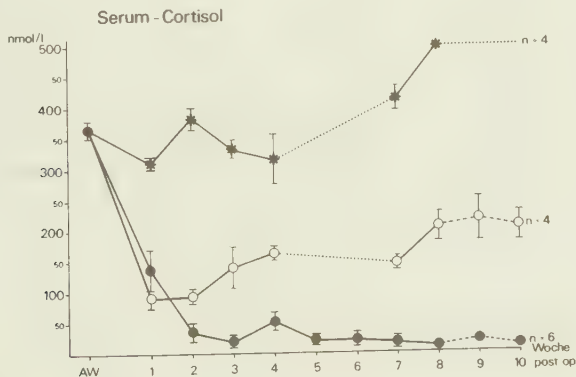


Tabelle 3: Uebersicht der Veränderungen der Blutglukose, des Cortisol-, Thyroxin(T₄) - und des Testosteronspiegels im Blutserum bei jedem einzelnen Versuchstier gegenüber den Kontrolltieren.

	Blut- glukose AW:4,75 mmol/l $s_x=0,19$ mmol/l	Serum- cortisol AW:366,6 nmol/l $s_x=20,7$ nmol/l	Serum- thyroxin (T ₄) AW:41,2 nmol/l $s_x=1,99$ nmol/l	Serum- testosteron AW:8,6 nmol/l $s_x=2,14$ nmol/l
Baltasar	↓	↓	(↓)	(↓)
Donar	(↓)	(↓)	○	↓
Einar	↓	↓	↓ *	↓
Fortunat	↓	↓	↓ *	↓
Ganymed	↓	↓	↓ *	↓
Alf	↓	↓	(↓)	—
Beat	(↓)	(↓)	○	—
Christian	(↓)	(↓)	○	—
Dieter	↓	↓	(↓)	—
Erwin	(↓)	(↓)	○	—

↓ = starker Abfall; * nicht mehr meßbar

(↓) = mäßiger Abfall

○ = keine Veränderung gegenüber AW

— = nicht untersucht

AW = Ausgangswert

4.2.5. Serum-Testosteron:

Obwohl es sich um relativ junge Tiere handelte, wurde in der ersten Serie versucht, wöchentlich den Testosteronspiegel im Serum zu messen. Bei 4 Probanden (siehe Tab. 3) betrug der Durchschnittswert $\bar{x} = 1,06$ nmol/l ($s_{\bar{x}} = 0,12$ nmol/l), bei einem Tier $\bar{x} = 3,6$ nmol/l ($s_{\bar{x}} = 0,64$ nmol/l) und bei den beiden Kontrolltieren errechnete sich ein Durchschnittswert von 8,6 nmol/l, wobei $s_{\bar{x}} = 2,14$ nmol/l betrug.

4.2.6. Serumelektrolyte:

Von den Elektrolyten wurden Na, K, Ca, Mg, Cl und anorganisches P bestimmt. Es konnten keine Unterschiede zwischen der Versuchs- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Stets lagen die ermittelten Werte auch in dem von uns früher schon ermittelten Schwankungsbereich [5], der weitgehend dem physiologischen Schwankungsbereich entsprechen dürfte.

4.3. Messungen

4.3.1. Körpergewicht und Rückenspeckdicke:

Die in Tabelle 1 summarisch aufgeführten Veränderungen entsprechen bei den hypophysektomierten Tieren einer Körpergewichtszunahme von rund 35 % (Kontrolltiere fast 80 %) gegenüber gleichaltrigen und gleich gehaltenen Tieren [14]. Dabei fällt auf, dass die Zunahme des Körpergewichtes (sowohl beim Einzeltier, als auch in den Versuchsgruppen) mit der Rückenspeckdicke korreliert ($r = 0,65$).

Die Berechnung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und der Standardabweichung vom Mittelwert ($s_{\bar{x}}$) sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: Gegenüberstellung von hypophysektomierten Tieren und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Körpergewichts- und Rückenspeckdickenzunahme.

	Körpergewichtszunahme in kg	Zunahme der Rückenspeckdicke in mm
Hypophysektomierte Tiere n = 10	$\bar{x} = 3,86$ $s_{\bar{x}} = 0,63$	$\bar{x} = 3,0$ $s_{\bar{x}} = 0,76$
Kontrolltiere n = 4	$\bar{x} = 7,88$ $s_{\bar{x}} = 1,10$	$\bar{x} = 6,5$ $s_{\bar{x}} = 2,47$

4.3.2. Veränderung der Hodenlänge:

Bei allen hypophysektomierten Schweinen nahm die Hoden grössse ab; durchschnittlich betrug die Verkürzung $\bar{x} = - 2,69$ cm, wobei die Standardabweichung vom Mittelwert 0,53 cm betrug. Bei den nicht hypophysektomierten Kontrolltieren war eine mittlere Längenzunahme von $\bar{x} = + 1,63$ cm ($s_{\bar{x}} = 0,47$ cm) zu verzeichnen (siehe auch 4.4.1.).

4.3.3. Veränderung der Fesselbeinlänge:

Im Sinne einer "groben" Orientierung in Bezug auf das Körpergrössenwachstum wurde röntgenologisch und postmortal das Fesselbein der lateralen Klaue des linken Vorderbeines isoliert und der Länge nach vermessen. Dabei ergab sich ein Durchschnitt von $\bar{x} = 21,68$ mm ($s_{\bar{x}} = 0,14$ mm) für die fünf ausgewählten gleichaltrigen, hypophysektomierten Tiere und $\bar{x} = 23,25$ mm ($s_{\bar{x}} = 0,14$) für die vier Kontrolliere. Ein genauerer Aufschluss wurde jedoch von der polychromen Fluoreszenzmarkierung des Knochenbaus erwartet [44].

4.3.4. Polychrome Fluoreszenzmarkierung:

Wie aus Abbildung 7 ersichtlich ist, ergeben sich in Bezug auf den Knochenanbau und damit für das Wachstum deutlich sichtbare Unterschiede. Jedoch wiesen die Messungen der Anbaudistanzen sowohl innerhalb der Versuchstiere als auch zwischen diesen und den Kontrolltieren so grosse Streuungen auf, dass sich die Unterschiede statistisch als nicht signifikant erwiesen. Die Auswertung der Zuwachsraten mit Hilfe eines Digitalisierungstabletts an einem Mikrocomputer (CBM 80-32)¹⁴⁾ sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Zuwachsraten des Knochenbaus bei den hypophysektomierten und den Kontrolltieren

	Hypophysektomierte Tiere (n = 5)	Kontrolltiere (n = 2)
Distanz Calcein bis Epiphysenfuge in mm (Zeitraum 10 Wochen)	$\bar{x} = 0,793$ $s_{\bar{x}} = 0,067$	$\bar{x} = 1,266$ $s_{\bar{x}} = 0,518$
Distanz Tetrazyklin bis Epiphysenfuge in mm (Zeitraum 2 Wochen)	$\bar{x} = 0,213$ $s_{\bar{x}} = 0,016$	$\bar{x} = 0,229$ $s_{\bar{x}} = 0,060$
Distanz zwischen Tetrazyklin und Alizarinkomplexon in mm (Zeitraum 1 Woche)	$\bar{x} = 0,064$ $s_{\bar{x}} = 0,002$	$\bar{x} = 0,085$ $s_{\bar{x}} = 0,028$

14) Laboratorium für Experimentelle Chirurgie, 7270 Davos



Abbildung 7: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Knochenschnittes vom Fesselbein der linken, lateralen Vorderklaue eines Kontrolltieres (linkes Bild) und eines hypophysectomierten Tieres (rechtes Bild); Vergrößerung ca. 80-fach.

4.4. Sektionsergebnisse

4.4.1. Pathologisch-anatomische Befunde:

Bis auf umschriebene Verklebungen bzw. Verwachsungen der linken Hemisphäre mit der Dura bzw. dieser mit der Trepanationsstelle bei vier Tieren ergab die Zerlegung der Tierkörper keine pathologischen Befunde. Die Operationswunde selbst war, was Knochen, Muskulatur, Unterhaut inklusive Faszie und äussere Haut anbetraf, fast ohne Narbenbildung und -gewebe abgeheilt. Von der Hypophyse war bei den Versuchstieren stets nur noch ein kleines, stielförmiges Gebilde vorhanden; teilweise schien sich dieses gegenüber dem intraoperativen Zustand verkleinert zu haben. Die Kontrolltiere besaßen vollständige, normal entwickelte Hypophysen.

Während die Gewichte der Schilddrüsen und Nebennieren zwischen hypophysektomierten Tieren und Kontrolltieren keine signifikanten Unterschiede erkennen liessen, war das Gewicht der Hoden bei den hypophysektomierten Schweinen signifikant niedriger.

4.4.2. Pathohistologische Befunde:

Bei sechs Tieren konnten histologisch keine Anteile der HVL mehr nachgewiesen werden. Bei vier Schweinen wurden winzige Reste von Hypophysenvorderlappengewebe festgestellt, wobei mit Hilfe der Spezialfärbung nach PEARSE versucht wurde, die Beziehung zwischen hormoneller Restaktivität und morphologisch-histologischen Zellresten des HVL herzustellen. Es ergab sich jedoch keine Übereinstimmung zwischen den klinischen und den histologischen Befunden.

5. DISKUSSION

5.1. Operatives Vorgehen

Weder die radioaktive Bestrahlung [45] noch die Elektrokoagulation [34, 55] auf stereotaktischem Wege gestatten eine gezielte Inaktivierung des HVL. Vielmehr wird die Hypophyse und ihre Umgebung bei dieser Methode mehr oder weniger inaktiviert oder total zerstört, was dem angestrebten Ziel, nämlich einer kontrollierten Entfernung des HVL bei intaktem HHL, widerspricht. Dies ist nur durch einen operativen Eingriff möglich, bei dem unter Sicht nur der HVL entfernt wird. Wie die wenigen Arbeiten der letzten 15 Jahre [2, 3, 36, 37, 43] zeigen, wurden operative Hypophysektomien nur beim Hausschwein durch eine frontale, supraorbitale Kraniotomie durchgeführt, wie sie im Prinzip von du MESNIL du BUISSON [41] erstmals 1964 beschrieben wurde. Dieser Zugang hat jedoch besondere Schwierigkeiten: Zum einen ist der N. opticus bzw. das Chiasma opticum dem direkten "Zugriff" im Wege und zum anderen schafft erst die subtile Freilegung, das Abklippen und Durchschneiden sowohl des Circulus arteriosus als auch der A. carotis (cerebri) interna (bei du MESNIL du BUISSON [41] A. supraoptica genannt) genügend Raum für die Entfernung der Hypophyse. Einfacher unter diesen Umständen ist der von ANDERSON et al. [3] und KRAELING [36] gewählte Weg der Hypophysenstieldurchtrennung, sofern dies dem Untersuchungsziel nicht zuwiderläuft [24]. Des weiteren muss festgehalten werden, dass mit diesem Zugang und der dazu beschriebenen Technik nur Schweine ab einem gewissen Körpergewicht, nämlich von 40 Kilogramm aufwärts, operiert werden können. Beim kleinen und erst recht beim juvenilen Göttinger Miniaturschwein mit einem Körpergewicht zwischen 10 bis 15 Kilogramm würden nicht nur die viel kleineren Proportionen, sondern auch die wechselnde Länge und Form des Schädels grosse, zusätzliche Probleme aufwerfen.

Darüberhinaus sei auch der von den oben zitierten Autoren beschriebene, unvollständige Duraverschluss genannt, der gegen die Prinzipien der Neurochirurgie verstösst, nach denen stets eine liquordichte Naht (Prävention von Liquorfisteln) gesetzt werden soll. Zur Erfüllung der einleitend genannten Bedingungen und zur Vermeidung der soeben aufgeführten Nachteile wurde für das Göttinger Miniaturschwein der parietale Zugang entwickelt: Er gestattet alle Varianten der Hypophysektomie, von der teilweisen (siehe weiter unten) oder ganzen Entfernung des HVL über die Stieldurchtrennung bis zur totalen Hypophysektomie. Auf die bei der Abrasion des ganzen Hypophysenvorderlappens auftretenden Schwierigkeiten mit der Inaktivierung allfälliger, am Hypophysenhinterlappen haftender HVL-Zellreste wird weiter unten noch näher eingegangen; es soll an dieser Stelle aber darauf hingewiesen werden, dass dies unabhängig vom Zugang ein generelles Problem der selektiven Hypophysektomie ist.

Wie schon in früheren Arbeiten [4, 7] nachgewiesen werden konnte, besitzt das Schwein offensichtlich sehr sensible Atmungszentren und muss bei länger dauernden Narkosen beatmet werden. Durch den Einsatz der kontrollierten Beatmung konnten die von KRAELING [36] beobachteten Nachteile nach Absetzen der Anästhesie nicht festgestellt werden, obwohl Lachgas zu 75 % als Trägergas verwendet wurde. Allerdings wurde bis zu einer ausreichenden Spontanatmung anfangs kontrolliert und dann assistiert mit Raumluft weiterbeatmet, so dass die Abatmung des Lachgases weitgehend während der ausleitenden Beatmungsphase erfolgte. Ein weiteres Indiz für eine schonende Narkoseführung war die rasche Rekonvaleszenz von nur vier bis fünf Stunden; denn bereits nach diesem kurzen Zeitraum nahmen alle Schweine spontan ihre volle Futterration auf. Dadurch konnten auch hypoglykämische Krisen vermieden werden.

5.2. Postoperative Befunde:

Alle postoperativ durchgeführten Messungen und Untersuchungen dienten zum einen der Ueberprüfung des Operationserfolges und zum anderen der Ueberwachung.

Die Ueberprüfung des Operationserfolges war deshalb nötig, weil die Entfernung nur des Hypophysenvorderlappens, also eine selektive Hypophysektomie, angestrebt wurde. Intraoperativ gibt es keine zuverlässige Methode der Ueberprüfung, ob der Hypophysenvorderlappen bis auf die letzte Zelle entfernt wurde oder nicht. Wie die Befunde bei der Blutglukose, dem Serumcortisol und Serumthyroxin (T_4) zeigen, waren bei sechs Tieren die HVL offensichtlich vollständig eliminiert, während bei vier Tieren Zellreste des HVL am Hypophysenhinterlappen haften geblieben sein müssen. Dies kommt durch die unterschiedlichen Blutspiegel zum Ausdruck und wurde postmortal durch den histologischen Nachweis von HVL-Zellresten bestätigt. In diesem Zusammenhang war es von Interesse, durch eine Spezialfärbung nach PEARSE ebentuell eine topographisch-histologische Beziehung zwischen den verbliebenen HVL-Zellresten und der hormonellen Restaktivität herzustellen. Dies gelang bei den zur Verfügung stehenden vier Tieren nicht.

Die histologische Differenzierung der hormonaktiven Drüsenzelltypen ist jedoch nur ein grobes Unterscheidungsmerkmal, weshalb WITTKOWSKI [52] auf die sensiblere Nachweisteknik der immunhistochemischen Methoden verweist. Danach ist bereits vereinzelt der Beweis erbracht worden, dass verschiedene Hormone wie z.B. STH und LTH in unterschiedlichen Drüsenzellen produziert werden. Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu bemerken, dass die bisherigen Ergebnisse an intakten Hypophysen gewonnen wurden. Um weitere Erkenntnisse zu erlangen, müssen zum einen gezielt eine unvollständige Entfernung der Hypophysenvorderlappen bei einer grösseren Anzahl von Tieren durchgeführt und zum anderen mit allen derzeit zur Verfügung stehenden Methoden wie z.B. auch der radioaktiven Markierung

der Hormone und der Elektronenmikroskopie (Nachweis von Sekretgranula [21]) gleichzeitig Untersuchungen durchgeführt werden, was mit dem vorgestellten Modell ohne weiteres möglich wäre. Nur so könnte der aufgrund der eigenen Beobachtungen entstandene Verdacht der Verlagerung der Hormonproduktion auf die verbliebenen Zellreste erhärtet werden. Um andererseits bei der selektiven Hypophysektomie einen besseren Operationserfolg bei der HVL-Entfernung zu erhalten, wird der Vorschlag gemacht, den Hypophysenhinterlappen mit absolutem Alkohol abzutupfen, um so die allfällig verbliebenen HVL-Zellreste zu inaktivieren. Wie die eigenen Untersuchungen zeigen, lässt sich postoperativ der angestrebte Operationserfolg nur durch die gleichzeitige Untersuchung aller von den HVL beeinflussten Parametern wie Blutglukose, Serumcortisol-, Sexualhormon- und Thyroxinspiegel bestimmen; zudem müssen diese Bestimmungen wenigstens über vier Wochen hinweg durchgeführt werden, um sicher zu gehen, dass sich nicht verbliebene Zellreste erholen und wieder hormonell aktiv werden. Eine bedeutend schnellere Auskunft über den Operationserfolg erhielte man durch die direkte Bestimmung der vom HVL produzierten Hormone innerhalb von drei bis fünf Tagen post operationem; jedoch ist ein solcher Nachweis bedeutend aufwendiger, teurer und nicht immer innerhalb der routinemässigen, klinischen Laboruntersuchungen möglich.

Den Beobachtungen und Messungen der täglichen Wasseraufnahme, der wöchentlichen Gewichts- und eventuell Rückenspeckdickenzunahme sowie beim männlichen Tier der Hodenlänge und beim weiblichen des Brunstzyklus kommt nur ein orientierender Charakter zu. Dies lässt sich gut am Beispiel des Wachstums beweisen, sofern wie im vorliegenden Fall juvenile Tiere verwendet werden: Obwohl die polychrome Fluoreszenzmarkierung des Knochenanbaus deutliche Unterschiede zwischen hypophysektomierten und Kontrolltieren zeigte, konnte einerseits ein gehemmtes Wachstum (STH-Mangel), aber andererseits keine siche-

re Beziehung zwischen Körpergewichts- und Körpergrössenzunahme nachgewiesen werden. Die Beobachtung, dass hypophysektomierte, juvenile Schweine zwar eine Wachstumshemmung aber keinen Wachstumsstillstand zeigen, wurde auch schon von anderer Seite gemacht [2].

5.3. Schlussfolgerungen:

Der entwickelte Zugang bietet genügend Raum, so dass auch beim Göttinger Miniaturschwein mit einem Körpergewicht unter 10 kg eine selektive Hypophysektomie mit hoher Erfolgsquote durchgeführt werden kann. Voraussetzung dazu sind ein schonendes Narkoseverfahren und mikrochirurgisches Vorgehen [9, 39]. Eine weitere Verbesserung des Operationsresultates kann dadurch erreicht werden, dass der HHL wie bei ähnlichen Eingriffen am Menschen mit absolutem Alkohol abgetupft wird. Der definitive Operationserfolg kann bei Bestimmung der HVL-Hormone drei bis fünf Tage und bei simultaner Untersuchung aller von dem HVL beeinflussten Hormonspiegel erst rund vier Wochen post operationem erkannt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 10 juvenilen, männlichen Göttinger Miniaturschweinen mit einem Körpergewicht zwischen 9,5 kg und 16,5 kg und einem Alter von 17 bis 20 Wochen wurde eine selektive Hypophysektomie (HVL-Abrasion) durch einen parietalen Zugang nach einer eigenen Methode durchgeführt. Bei sechs Tieren war der HVL vollständig bei vier Tieren unvollständig entfernt. Alle Schweine erholten sich innerhalb von vier bis fünf Stunden nach dem Eingriff so weit, dass sie Futter aufnahmen. Dies wird in erster Linie dem schonenden Narkoseverfahren und erst in zweiter Linie dem Operationsverfahren zugeschrieben.

Der Erfolg einer HVL-Abrasion kann infolge Retention einiger weniger HVL-Zellreste in Frage gestellt werden. Es wird deshalb der Vorschlag gemacht, den blossgelegten Hypophysenhinterlappen mit absolutem Alkohol abzutupfen. Der definitive Operationserfolg wurde erst nach Ablauf von rund vier Wochen post operationem festgestellt, nachdem gleichzeitig alle von den HVL beeinflussten Hormonspiegel entsprechend gesunken bzw. nicht mehr messbar waren.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN jr., M.B., G.H. GREELEY jr., A. COSTOFF, V.B. MAHESH and K.Y. LITTLE (1976): Experimental models for study of pituitary function. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 235-259.
2. ANDERSON, L.L., J. FEDER and C.R. BOHNKER (1976): Effect of growth hormone on growth in immature hypophysectomized pigs. J. Endocr. 68, 345-346.
3. ANDERSON, L.L., J.G. BERARDINELLI, P.V. MALVEN and J.J. FORD (1982): Prolactin secretion after hypophysial stalk transection in pigs. Endocrinology 111, 380-384.
4. BECKER, M. and U.G. STAUFFER (1974): The role of general anesthesia in experimental surgery on young minipigs. J. Pediatric Surg. 9, 515-519.
5. BECKER, M., R. BEGLINGER und U.G. STAUFFER (1976): Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 2. Mitt.: Blutbild, Serumelektrolyte, Wasserstoffionenkonzentration und Blutgase. Res. Exp. Med. 167, 185-192.
6. BECKER, M. und O.F. STAHEL (1977): Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 3. Mitt.: Eisen-, Kupfer- und Zinkwerte im Blutserum. Res. Exp. Med. 170, 143-147.
7. BECKER, M. und R. BEGLINGER (1979): Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein. Anaesthesist 28, 334-338.
8. BECKER, M. and R. BEGLINGER (1980): Effects of Immobilon and Revivon on the cardiovascular system and acid base status of the Göttingen minipig. Res. Vet. Sci. 29, 21-25.

9. BECKER, M. (1980): Einige bewährte Vorschläge für das praktische Training in der Mikrogefäßschirurgie. In: WAGNER, O. et al. "Der künstliche Gefäßersatz". Verlag H. Egermann, Wien, 253-255.
10. BECKER, M. (1981): A new container as a depository for microinstruments during microsurgery. Int. J. Microsurg. 3, 239.
11. BECKER, M. und R. BEGLINGER (1982): Häodynamische, kardiale und respiratorische Veränderungen unter Enfluran-Mononarkose beim Göttinger Miniaturschwein. Anaesthesist 31, 145-150.
12. BECKER, M. (1983): Intubation versus Tracheotomie beim Göttinger Miniaturschwein. Z. Versuchstierk. 25, 149-150.
13. BECKER, M., R. BEGLINGER und H.A. YOUSSEF (1984): Isofluran beim Göttinger Miniaturschwein: Häodynamische und kardiale Veränderungen unter der Bedingung der kontrollierten Beatmung. Anaesthesist 33, 377-383.
14. BEGLINGER, R., M. BECKER, E. EGGENBERGER und C. LOMBARD (1975): Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitt.: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter. Res. Exp. Med. 165, 251-263.
15. BELL, W.B. (1917): Experimental operations on the pituitary. Quart. J. Exp. Physiol. 11, 77-126.
16. BRANSOME jr., E.D. (1976): New hormones and syndromes related to the pituitary. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 177-190.
17. BUEHLMANN, A.A. und E.R. FROESCH (1976): Pathophysiologie. Heidelberger Taschenbücher Bd. 101, Basistext Medizin, 3. Auflage. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.

18. CLAIR St., L. (1945): Hypophysectomy and its physiologic effects in the pig (*sus scrofa domestica*). (Abstract). Iowa State Coll. J. Sci. 20, 46-48.
19. COLLINS, W.F. (1974): Hypophysectomy: Historial and personal perspective. Clin. Neurosurg. 21, 68-78.
20. COLLINS jr., W.F. (1976): Transsphenoidal surgery of pituitary adenomas. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 431-441.
21. COSTOFF, A. (1976): Ultrastructure of the pituitary gland. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 59-76.
22. CROWE, S.J., H. CUSHING and J. HOMANS (1909): Effects of hypophyseal transplantation following total hypophysectomy in the canine. Quart. J. Exp. Physiol. 2, 389-400.
23. CROWE, S.J., H. CUSHING and J. HOMANS (1910): Experimental hypophysectomy. Bull. John Hopkins Hospital 21, 127-169.
24. DANIEL, P.M. and M.M.L. PRICHARD (1975): Studies of the hypothalamus and the pituitary gland. Acta Endocrin. 80 (Suppl. 201), 183-205.
25. EVANS, J.S. (1972): Local intravascular infusion with porcine hypothalamic extract changed the cytology and stimulated the secretory activity of the rat pituitary autografts. Endocrinology 90, 123-130.
26. FAHLBUSCH, R. und F. MARGUTH (1983): Wandel in Operationsindikationen und chirurgischer Technik bei 'endokrin-aktiven Hypophysenadenomen. Langenbecks Arch. Chir. 361, 561-567.
27. FRIEDMANN, F.F. und O. MAAS (1900): Ueber Exstirpation der Hypophysis cerebri. Berl. Klin. Wschr. 37, 1213-1215.

28. GETTY, R. (1975): The Anatomy of the Domestic Animals, 5. Auflage, Vol. 2. W.B. Saunders & Co., Philadelphia, London, Toronto.
29. GLODEK, P. und B. OLDIGS (Hrsg.) (1981): Das Göttinger Miniaturschwein. Schriftenreihe Versuchstierkunde Bd. 7. Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg.
30. HAAR, F.L. (1976): Indications for ablative surgery of the pituitary. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 387-397.
31. HIRSCH, O. (1910): Zur endonasalen Operation von Hypophysentumoren. Wien. Med. Wschr. 60, 749.
32. KEIDEL, W.D. (Hrsg.) (1979): Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie, 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
33. KEMPE, L.G. (1976): Transcranial approach in pituitary surgery. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 421-430.
34. KENDALL, J.Z., P.J. DZUIK, D. NELSON, O.D. SHERWOOD, C.N. STREAT and J.T. THURMAN (1980): Aberrant parturition in pigs with hypophysectomized fetuses. Biol. Reprod. 22, 60A.
35. KOLB, E. (Hrsg.) (1980): Lehrbuch der Physiologie der Haustiere, Teil I, 4. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
36. KRAELING, R.R. (1973): A modified supraorbital approach to hypophysectomy in the pig. Am. J. Vet. Res. 34, 283-284.
37. KRAELING, R.R. and R.J. GERRITS (1971): Effects of PMS, HCG and cortisone on the ovary of the immature hypophysectomized pig. J. Anim. Sci. 33, 1159-1160.

38. LABHART, A. (1985): "Clinical Endocrinology". Theory and Practice. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.
39. MENZEL, J. (1983): Mikrogefäßschirurgie im Schädelbereich. Chirurg 54, 460-469.
40. du MESNIL du BUISSON, F., P.C. LEGLISE and L.L. ANDERSON (1964): Hypophysectomy in pigs. J. Anim. Sci. 23, 1226-1227.
41. du MESNIL du BUISSON, F., P.C. LEGLISE et J.P. CHODKIEWICZ (1964): Technique de l'hypophysectomie par voie transfrontale susorbitaire chez le porc. Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. 4, 229-237.
42. PAGE, R.B. and R.M. BERGLAND (1976): Pituitary vasculature. In: ALLEN, M.B. and V.B. MAHESH "The Pituitary" (A current review). Academic Press, New York - San Francisco - London, 9-17.
43. POND, W.G. and K.A. HOUP (1978): The Biology of the Pig. Cornell University Press Ltd., London ISBN 0-8014-1137-8.
44. RAHN, B.A. (1976): Die polychrome Fluoreszenzmarkierung des Knochenanbaus. "Chem. Rundschau" (Sonderdruck), Hrsg. Carl Zeiss AG, Zürich.
45. ROESEL, O.F. and G.M. NEHER (1967): Experimental hypopituitarism in swine: A stereotaxic method of inducing the condition with beta irradiation. Am. J. Vet. Res. 28, 1181-1190.
46. ROESEL, O.F. and G.M. NEHER (1968): Experimental hypopituitarism in swine: Observations on clinical signs, growth and weights of organs. Am. J. Vet. Res. 29, 1221-1227.

47. SIEGENTHALER, W. (Hrsg.) (1973): Klinische Pathophysiologie, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
48. SCHEUNERT, A. und A. TRAUTMANN (1976): Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, 6. Auflage. Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg.
49. SCHLOFFER, H. (1907): Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. Wien. Klin. Wschr. 20, 621-624.
50. SCHMIDT, R.F. und G. THEWS (Hrsg.) (1980): Physiologie des Menschen, 20. Auflage. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.
51. UPTON, G.V., D.R. HOLLINGSWORTH, S. LANDE, A.B. LERNER and T.T. AMATRUDA (1970): Comparison of purified human and porcine ACTH in man. J. Clin. Endocrin. 30, 190-195.
52. WITTKOWSKI, W. (1971): Drüsenzelltypen und Hormonlokalisierung im Hypophysenvorderlappen. Dtsch. Med. Wschr. 96, 1225-1228.
53. WYLER, F., M. KÄSLIN, R. HOF, R. BEGLINGER, M. BECKER und G. STALDER (1979): Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 5. Mitt.: Das Herzminutenvolumen, seine prozentuale Verteilung auf den Organismus und die effektive Organdurchblutung. Res. Exp. Med. (Berl.) 175, 31-36.
54. ZAPF, J., CH. SCHMID and E.R. FROESCH (1984): Biological and immunological properties of insulin-like growth factors (IGF) I and II. Clinics Endocrinol. Metabolism 13, 3-30.
55. ZINTZSCH, I. (1967): Unblutige Hypophysektomie beim Schwein. zit. in: Schweinekrankheiten. Hrsg.: NEUNDORF, R. und H. SEIDEL, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 689-692, 1972.

8. VERDANKUNGEN

Folgenden Personen bin ich zu Dank verpflichtet:

Herrn Prof. Dr. A. Müller und Herrn Prof. Dr. P.F. Suter für die stets gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit;

Herrn Prof. Dr. J. Frewein für die kritische Durchsicht und freundliche Beratung bei der Darstellung und Beschreibung der diffizilen, anatomischen Verhältnisse;

Herrn Prof. Dr. E.R. Froesch für die zahlreichen Ratschläge und die teilweise Durchführung der Hormonbestimmungen;

Herrn Prof. Dr. E. Jenny für die Bereitstellung seiner Stalungen;

Herrn PD Dr. Dr. B.A. Rahn für die Ueberlassung eines Laborplatzes zur Anfertigung der Knochenschnitte und für seine wertvolle Hilfe bei der fluoreszenzmikroskopischen Auswertung;

Herrn PD Dr. H. Lutz für die zuverlässige und prompte Untersuchung der Blutproben;

Frau S. Pletscher für die graphische Darstellung der anatomischen Abbildungen und des Operationssitus;

Herrn F. Ackermann für die Anfertigung der Diagramme und Tabellen;

Herrn Dr. E. Eggenberger für seine Beratung und Hilfestellung in statistischen Fragen und

Fräulein J. Hollinger für die druckfertige Reinschrift des Manuskriptes.

